

یافته های آزمایشگاهی و بالینی در بیماران تازه تشخیص داده شده لنفوپرولیفراتیو و لوکمی حاد

دکتر کامران مشفق^۱، دکتر سید نادر دادگر^۲، محمد رفیعی^۳

چکیده

مقدمه: حدود ۶ درصد از موارد تازه تشخیص داده شده سرطان در آمریکا مربوط به بیماری های لنفوپرولیفراتیو^۱ و لوکمی^۲ بوده و ۹ درصد علت مرگ و میر افراد مبتلا به سرطان نیز مربوط به این دو گروه بیماری است. بهره گیری از آزمون های ساده، ارزان قیمت، در دسترس و دقیق در معاینه بالینی اشخاص مشکوک به این بیماری ها موجب تشخیص سریع تر و درمان مناسب تر می شود. این امر در نهایت باعث بهبود کیفیت زندگی و یا کاهش مرگ و میر افراد مبتلا می گردد.

روش کار: این بررسی یک مطالعه مقطعی توصیفی بود که به مدت یک سال و به صورت رو به جلو^۳ انجام پذیرفت. طی این پژوهش ۴۲ بیمار با تشخیص تازه لنفوپرولیفراتیو و ۲۱ بیمار با تشخیص لوکمی حاد مورد بررسی قرار گرفتند. سطح لاکتات دهیدروژناز^۴ (LDH)، سرعت رسوب گلوبول های قرمز^۵ (ESR) و آلکالات فسفاتاز (ALP)^۶ در کلیه بیماران ارزیابی گردید. در معاینه بالینی بیماران نیز به بزرگی کبد، بزرگی غدد لنفاوی و طحال توجه خاصی شد.

نتایج: بر اساس یافته های این تحقیق مشخص گردید که بهترین آزمایش ها در افتراق و نفی کردن^۷ لوکمی حاد از لنفوپرولیفراتیو، به ترتیب تعیین سطح ESR و LDH می باشند. حساس ترین و اختصاصی ترین آزمون ها نیز در افتراق دو بیماری فوق به ترتیب تعیین سطح LDH و بررسی بزرگی کبد بودند. همچنین مشخص گردید که LDH بهترین آزمون غربالگری در افتراق لوکمی ها از لنفوپرولیفراتیو ها می باشد.

نتیجه گیری: در خواست آزمایش های ساده ای نظیر ESR، LDH و ALP و همچنین توجه بیشتر به نشانه هایی چون بزرگی طحال و کبد و بزرگی غدد لنفاوی محیطی در هر بیمار با شک به تشخیص بیماری های لنفوپرولیفراتیو و لوکمی حاد باعث تسهیل در تفکیک این دو گروه بیماری از یکدیگر می شود.

واژگان کلیدی: لوکمی، بیماری لنفوپرولیفراتیو، علامت بالینی، یافته آزمایشگاهی

مقدمه

شیوع کلی سالانه بیماری هوچکین تقریباً برابر با ۷۵۰۰ مورد جدید، معادل ۳ مورد در هر یک صد هزار نفر در آمریکا می باشد و ارجحیت نسبی مختصری در مردان دارد. این میزان برای بیماری لنفوم غیر هوچکینی در آمریکا حدود ۵ درصد و ۴ درصد از کل سرطان های تازه تشخیص

۱- استادیار گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

۲- پزشک عمومی.

۳- عضو هیأت علمی گروه آمار پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

4- Lymphoproliferative.

5- Leukemia.

6- Foward.

7- Lactate dehydrogenase (LDH).

8- Erythrocyte sedimentation rate (ESR).

9- Alkaline phosphatase (ALP).

10- Rule out.

بدن از جمله کبد و استخوان یافت می شوند و جهت تشخیص بیماری های درگیر کننده این بافت ها مورد استفاده قرار می گیرند (۶)، در این پژوهش سعی محققین بر آن بود تا بین این قبیل آزمایش های ساده و ردیابی این بیماری ها در همان مراحل ابتدایی بیماری، ارتباطی پیدا نمایند.

روش کار

این مطالعه یک بررسی مقطعی توصیفی بود که به مدت یک سال از اسفندماه ۱۳۸۰ به صورت رو به جلو انجام پذیرفت. طی این مدت هر فردی که برای نخستین بار تشخیص قطعی بیماری های لنفوپرولیفراتیو و لوکمی حاد برای وی مطرح می گردید، جهت ارزیابی های ESR و LDH و ALP مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در معاینه بالینی این اشخاص به بزرگی غدد لنفاوی و بزرگی کبد و طحال آن ها توجه ویژه ای صورت می پذیرفت.

هیچ کدام از این بیماران در زمان تشخیص بیماری مبتلا به عفونت حاد و مزمن و یا عوارض خاصی از قبیل آرتریت روماتوئید، سل، تب حاد روماتیسمی و میلوم متعدد نبودند. در ضمن درجه حرارت کلیه بیماران پایین تر از ۳۷/۸ درجه سانتی گراد بود.

میزان طبیعی ESR در مردان بالای ۵۰ سال، مردان پایین تر از ۵۰ سال، زنان بالای ۵۰ سال و زنان پایین تر از ۵۰ سال به ترتیب معادل ۰-۲۰، ۰-۱۵، ۰-۳۰، ۰-۲۰ در نظر گرفته شد. میزان هنجار LDH برابر با ۱۹۰-۱۰۰ واحد بر لیتر و ALP معادل ۱۲۰-۳۰ واحد بر لیتر در نظر گرفته شد.

داده شده را به ترتیب مردان و در زنان شامل می گردد (۱). شیوع این بیماری در آسیا پایین تر گزارش داده شده است (۲). متوسط سن تشخیص لنفوم غیر هوچکینی حدود ۶۵ سال می باشد. عوامل ویروسی خاص و ژنتیکی در بروز لنفوم هوچکینی و غیر هوچکینی نقش ویژه ای دارند (۲).

میزان شیوع لوکمی لنفوبلاستیک حاد^۱ (ALL) حدود ۳/۳ در هر یکصد نفر از نفر کودک می باشد. این بیماری بیشتر در سن ۵-۲ سال مشاهده می شود و شایع ترین بدخیمی تشخیص داده شده در کودکان زیر ۱۵ سال است (۳).

میزان شیوع لوکمی میلوئیدی حاد^۲ (AML) حدود ۳/۵ در هر یکصد هزار نفر می باشد و اغلب در دوران نوزادی و دهه سوم عمر مشاهده می شود (۴و۳).

تشخیص قطعی بیماریهای لنفوپرولیفراتیو و لوکمی حاد به همراه زیر گروه های آن ها با استفاده از روش های اختصاصی نظیر اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان، مطالعات ژنتیکی، بررسی های بافت شناختی و شیوه هایی پیچیده و گران بوده و انجام آن ها در بسیاری از شهرستان های کشور امکان پذیر نمی باشد (۱-۴). از این رو باید سعی بر استفاده از آزمایش های ساده تر، ارزان تر و در دسترس جهت تشخیص و همچنین تفکیک زیرگروه های آن داشته باشیم.

از آن جا که آزمایش ESR به نوعی بیانگر پاسخ غیر اختصاصی به آسیب های بافتی و التهابی است (۵) و LDH و ALP آنزیم هایی هستند که در برخی از بافت های

1- Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL).
2- Acute Myelogenous Leukemia (AML).

جدول ۱، یافته های آزمایشگاهی و بالینی را در بیماران تحت مطالعه بیان می کند. نتایج جدول ۲ نشان می دهد که حساس ترین آزمون در افتراق لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو، تعیین میزان LDH است به نحوی که در کلیه بیماران مورد مطالعه، میزان LDH افزایش پیدا کرده بود. همچنین اختصاصی ترین آزمون در تمایز لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو، بررسی بزرگ کبد می باشد به گونه ای که تنها در یک بیمار مبتلا به لوکمی حاد بزرگی کبد مشاهده گردید.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS11 و محاسبه حساسیت^۱، ویژگی^۲، دقت^۳، ارزش اخباری مثبت^۴، ارزش اخباری منفی^۵، نسبت شانس مثبت^۶ و نسبت شانس منفی^۷ استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه تعداد ۴۲ بیمار ۱۲ تا ۸۵ سال با تشخیص لنفوپرولیفراتو (۲۸ مورد لنفوم و ۱۴ مورد هوچکین) و ۲۱ بیمار با تشخیص لوکمی حاد (۱۰ مورد ALL و ۱۱ مورد AML) تحت بررسی قرار گرفتند.

جدول ۱. بررسی یافته های آزمایشگاهی و بالینی در بیماران مبتلا به لنفوپرولیفراتیو و لوکمی بر اساس تشخیص بیماری

نام بیماری				شاخص مورد بررسی	
لوکمی میلوئیدی حاد	لوکمی لنفوبلاستیک حاد	هوچکین	لنفوم		
۱	۳	۳	۱۲	طبیعی	ESR
۱۰	۷	۱۱	۱۶	افزایش یافته	
۰	۰	۱	۲	طبیعی	LDH
۱۱	۱۰	۱۳	۲۶	افزایش یافته	
۹	۳	۸	۱۴	طبیعی	ALP
۲	۷	۶	۱۴	افزایش یافته	
۹	۷	۲	۴	ندارد	لنفانوپاتی
۲	۳	۱۲	۲۴	دارد	
۱۰	۱۰	۱۴	۲۶	ندارد	هیپاتومگالی
۱	۰	۰	۲	دارد	
۵	۳	۹	۱۳	ندارد	اسپلنومگالی
۶	۷	۵	۱۵	دارد	

1- Sensitivity.

2- Specificity.

3- Accuracy.

4- Positive predictive value (PPV).

5- Negative predictive value (NPV).

6- Positive likelihood ratio (PLR).

7- Negative likelihood ratio (NLR).

جدول ۲. مقایسه یافته های آزمایشگاهی و بالینی مورد مطالعه در افتراق بیماری لوکمی حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو

شاخص مورد بررسی	دقت (درصد)	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)	نسبت شانس مثبت	نسبت شانس منفی
ESR	۵۰	۸۱	۳۵	۲۸	۷۸	۱/۲۴	۰/۵۴
LDH	۳۸	۱۰۰	۷	۳۵	۱۰۰	۱/۰۷	۰
ALP	۴۸	۴۳	۵۲	۳۱	۶۵	۰/۸۹	۱/۱
اسپلنومگالی	۴۷	۶۱	۵۲	۳۹	۷۳	۱/۱۷	۰/۷۵
هپاتومگالی	۶۵	۴	۹۵	۳۳	۶۶	۸	۱/۰۱
لنفادنوپاتی	۱۷	۲۳	۱۴	۱۲	۲۷	۲۶	۵/۵

بحث

مونوسیتی و میلو مونوسیتی چشمگیرتر می باشد. یافته های این پژوهش حاکی از آن بود که هپاتومگالی به عنوان اختصاصی ترین آزمون در افتراق لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو در نظر گرفته می شود به نحوی که در بیماران با تشخیص هوچکین، درگیری کبد غالباً در ابتدای بیماری دیده نمی شود و تنها در کمتر از ۱۰ درصد موارد این مورد مشاهده می گردد.

در این تحقیق مشخص شد که دقیق ترین رویکرد در تشخیص لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو، بررسی های هپاتومگالی و آزمون ESR می باشد. مطالعه شارما^۱ و پیونیانی^۳ (۹) نشان داد که ESR در ۷۵ درصد موارد بیماران مبتلا به هوچکین افزایش می یابد و این افزایش ESR بیانگر پیش آگهی بدتر بیماری است.

نتایج جدول ۲ نشان داد که بیشترین ارزش اخباری مثبت در افتراق لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو، بررسی اسپلنومگالی می باشد به نحوی که

با توجه به نتایج کسب شده در می یابیم که حساس ترین آزمون در افتراق لوکمی های حاد از بیماری های لنفوپرولیفراتیو، محاسبه LDH است. از طرفی افزایش LDH نشانه پیش آگهی بدتر بیماری است (۷). مطالعه ویمازال^۱ (۸) نشان داد که هر چه میزان LDH بیشتر باشد، پیش آگهی بیماری در AML بدتر است.

در این مطالعه مشاهده شد که فعالیت آنزیم LDH با احتمال تبدیل نشانگان میلودیس بلاستیک به AML رابطه مستقیمی دارد و در کسانی که میزان LDH بیشتر از ۳۰۰ واحد بر لیتر باشد، احتمال تبدیل این نشانگان به AML افزایش می یابد.

میزان LDH قبل از شروع درمان در AML در حد خفیف تا متوسط بیشتر می گردد و این افزایش در انواع

- 1- Wimazal.
- 2- Sharma.
- 3- Puniyani.

مقدار نمونه ها گردید.

منابع

1. Devita V. Cancer: principle and practice of oncology. Philadelphia, Lippincott: William & Wilkins, 2001. 6th ed. p. 2215-388.
2. Hoffman R. Hematology: basic principle and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. 3th ed. p. 1213-338.
3. Beutter E. Hematology. NY: MC Grow Hill, 2001. 6th ed. p. 1047-85.
4. Lec GR. Wintrob's, Clinical Hematology. Maryland, Lippincott. Williams & Wilkins, 1999. 10th ed. p. 2205-340.
5. کاملترین مرجع تست های تشخیصی آزمایشگاهی. ترجمه صلاحی م. تهران: انتشارات ایلیا، ۱۳۷۸. ص. ۳۶-۳۷، ۵۰۱-۵۰۳.
6. Braunwald T. Harrison's principle of internal medicine. NY: MC Grow Hill, 2001. 15th ed. p. 491-652.
7. Agis H. A comparative study on demographic hematological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia. Ann Hematol 2002; 81(2): 90-95.
8. Wimazal F. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. Leukemia Res 2001; 25: 287-94.
9. Sharma K, Puniyani RR. Blood viscosity parameter correlation with types of leukemia. Physiol Chem Phys Med 1992; 56: 159-64.
10. Cucuianu A, Trif I. Serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase activities and serum cholesterol level in bone marrow blood. Rom J Intern Med 1996; 34: 173-82.

از هر یکصد نفری که طحال بزرگ دارند، ۳۹ نفر مبتلا به لوکمی حاد می باشد. از طرفی دیگر نیز وجود لنفادنوپاتی از پایین ترین ارزش بالینی (۱۲ درصد) در افتراق بیماری های یاد شده برخوردار است.

بیشترین میزان ارزش اخباری منفی، اندازه گیری LDH بود (۱۰۰ درصد)؛ یعنی تمام کسانی که در این پژوهش LDH طبیعی داشتند، مبتلا به لوکمی حاد بودند. در تحقیقی که در رومانی صورت پذیرفت، مشاهده شد که در بیماران لنفومی مقادیر LDH افزایش پیدا می نماید و هر چه میزان LDH افزایش یابد، پیش آگهی بیماران در لنفوم بدتر می گردد (۱۰).

طبق نتایج این پژوهش بهترین آزمون در اثبات کردن تمایز لوکمی حاد از بیماری لنفوپرولیفراتیو، محاسبه ESR (۱/۲۴) و کم ارزش ترین معاینه، بررسی لنفادنوپاتی (۲۶ درصد) است به گونه ای که تنها در ۵۰-۳۰ درصد موارد ALL، لنفادنوپاتی دیده می شود. این مقدار در مبتلایان به AML بسیار کمتر است. در ضمن مشخص شد که بهترین تست در نفی کردن لوکمی حاد از بیماری لنفوپرولیفراتیو، آزمون LDH است.

در انتها بایستی خاطر نشان نمود که یکی از محدودیت های این پژوهش، بروز پایین بیماری در جمعیت شهری اراک بود. از طرفی مراجعه بیماران به سایر نقاط، باعث از دست رفتن برخی از نمونه ها و کاهش